

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lana Šambula**

**Povezanost akutne ozljede bubrega i  
kronične bubrežne bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Kliničke bolnice „Merkur“, u Kliničkoj jedinici za hitnu i internu medicinu, pod vodstvom prof.dr.sc. Ingrid Prkačin, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

## Popis kratica i njihova objašnjenja

ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKIN	Acute Kidney Injury Network
AOB	Akutna ozljeda bubrega
ATN	Akutna tubularna nekroza
GF	Glomerularna filtracija
HO-1	Hem oksigenaza-1
HUS	Hemolitičko-uremički sindrom
IL-10	Interleukin-10
IL-18	Interleukin-18
IV	Intravenski
JIL	Jedinica intenzivnog liječenja
KBB	Kronična bubrežna bolest
kDa	Kilodalton
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KIM-1	Kidney Injury Molecule-1
mmHg	Milimetri žive
mRNA	Glasnička ribonukleinska kiselina
NGAL	Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin
OR	Omjer rizika
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage
TGFβ-1	Transforming Growth Factor-1

# Sadržaj

Sažetak .....	IV
Summary .....	V
1. Uvod .....	1
2. Akutna ozljeda bubrega.....	2
2.1. Definicija .....	2
2.2. Etiologija .....	3
2.3. Patogeneza.....	4
2.3.1. Mogućnost prelaska u KBB .....	4
2.4. Dijagnoza .....	6
2.4.1. Biomarkeri akutne ozljede bubrega .....	6
2.4.1.1.NGAL .....	7
2.4.1.2.Cistatin C .....	8
2.4.1.3.KIM-1 .....	9
2.4.1.4.Interleukin-18 .....	9
2.5. Liječenje.....	10
2.6. Prognoza.....	11
3. Povezanost AOB i KBB .....	11
3.1.Povezanost AOB i KBB u odraslih.....	11
3.2. Povezanost AOB i KBB u djece.....	15
4. Zaključak.....	16
Zahvale .....	VI
Literatura .....	VII
Životopis .....	XII

# Sažetak

## Povezanost akutne ozljede bubrega i kronične bubrežne bolesti

Lana Šambula

Cilj je ovog rada dati pregled novih spoznaja o akutnoj ozljedi bubrega (AOB), čija je incidencija u neprestanom porastu svugdje u svijetu, kao i pregled istraživanja o njenoj povezanosti s razvojem kronične bubrežne bolesti (KBB) za što je interes zadnjih godina izrazito porastao. Rad je podijeljen u četiri dijela od kojih se svaki bavi drugim aspektom teme. U prvome je dijelu iznesen uvod, dok drugi dio razmatra AOB i novosti vezane uz tu temu, a podijeljen je u šest različitih područja koja se bave definicijom i klasifikacijom, etiologijom, patogenezi, dijagnozom, liječenjem i prognozom tog stanja. Naglasak je u ovom dijelu rada stavljen na eksperimentalna istraživanja o patogenezi AOB i na njihove dokaze o mogućnosti prelaska u KBB, ali i na novosti vezane uz samu AOB poput razvoja novih biomarkera čija se korist tek otkriva u područjima dijagnostike, liječenja i prognoze daljnjeg razvoja bolesti. U trećem je dijelu dan pregled znanstvenih radova koji govore o povezanosti AOB i KBB, frekvenciji tog događaja i čimbenicima koji joj mogu doprinijeti, a podijeljen je na istraživanja u odrasloj populaciji i ona u djece. Zaključak je iznesen u zadnjem dijelu rada, a predlaže postojanje značajne povezanosti između dva navedena klinička entiteta.

Ključne riječi: akutna ozljeda bubrega, kronična bubrežna bolest, povezanost

# Summary

## Association between acute kidney injury and chronic renal disease

Lana Šambula

The purpose of this thesis is to provide the overview of new insights into acute kidney injury (AKI), incidence of which is constantly increasing all over the world, as well as the overview of the research that deals with the association between this condition and the development of chronic renal disease (CRD). The interest for this type of association has largely increased during the last decade. The thesis is composed of four Chapters, each of them dealing with different aspects. Chapter One gives introduction, while Chapter Two concentrates on new information about AKI and is subdivided into six chapters dealing with the definition and classification, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis of this condition. In this part of the paper the emphasis is on experimental research about pathogenesis of AKI and evidence of AKI transition into CRD, as well as on some new insights into AKI, such as novel biomarkers, the purpose of which has still been investigated. Chapter Three focuses on the scientific research that deals with the association of AKI and CRD, with frequency of this process and factors that can affect it. It is subdivided into two parts, first of which is concentrating on adults, and the other on children. Conclusions are drawn in Chapter Four, suggesting a large amount of CRD caused by AKI.

Key words: acute kidney injury, chronic renal disease, association

## 1. Uvod

Akutna ozljeda bubrega (AOB) naziv je za kompleksan sindrom čije se značajke veoma razlikuju ovisno o težini te obuhvaća stanja od samo minimalnih promjena koncentracije markera bubrežne funkcije pasve do anurične faze bubrežnog zatajenja i potrebe za bubrežnom nadomjesnom terapijom (KDIGO, 2012.). Incidencija AOB u stalnom je porastu svugdje u svijetu, a podaci o njoj razlikuju se među različitim studijama, ovisno o tome promatraju li se samo hospitalizirani bolesnici i oni pod rizikom za razvoj same AOB ili ukupna populacija. U razdoblju od 2000. do 2009. godine u SAD-u je zabilježen porast incidencije AOB s potrebom dijalize od 222 na 533 slučaja na milijun osoba-godina što odgovara prosječnom godišnjem porastu incidencije od čak 10%, dok se broj smrti tog uzroka udvostručio u istom vremenskom razdoblju (Hsu i sur.2013.). Prema jednoj od studija, AOB pogađa od 7 do 18% svih hospitaliziranih i čak 30-70% teško bolesnih pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) (Lewington i sur. 2013.). Dobro je poznata činjenica da je AOB povezana sa značajnim kratkoročnim morbiditetom i mortalitetom koji se kod težeg oblika ove bolesti i kod kritično bolesnih osoba penje i iznad 50% (Bellomo i sur. 2012.). S druge strane, dugoročnim posljedicama posvećivalo se manje pažnje do prije desetak godina kada je interes za to pitanje izrazito porastao, a čemu je doprinijelo i bolje definiranje kao i klasificiranje AOB. Istraživanja koja su uslijedila ukazala su na povezanost epizoda AOB i posljedičnog razvojakronične bubrežne bolesti (KBB) uključujući i završni stadij bubrežnog zatajenja. AOB stoga predstavlja značajan i nedovoljno prepoznat problem u kliničkoj medicini s ozbiljnim i dugoročno nepovoljnim posljedicama (Lewington i sur. 2013.). Cilj je ovog rada prikazati novije spoznaje o AOB i dati pregled istraživanja o njenoj povezanosti s nastankom KBB.

## 2. Akutna ozljeda bubrega

### 2.1. Definicija

Zbog nedostatka jasne definicije akutne ozljede bubrega (AOB) u literaturi se koristilo više različitih, njih čak preko 35. Takvo je stanje dovelo do potrebe jasnog definiranja akutnog bubrežnog oštećenja što je 2004. godine učinila radna skupina Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group objavivši klasifikacijski sustav pod nazivom RIFLE kriteriji.

Ta klasifikacija definira tri stupnja težine AOB (Risk, Injury, Failure) koji su temeljeni na promjenama koncentracije serumskog kreatinina kroz 7 dana i veličini diureze, kao i dva moguća klinička ishoda (Loss, End-stage) od kojih prvi označava potpuni gubitak funkcije bubrega trajanja duljeg od 4 tjedna, dok se drugi odnosi na konačan ili završni stupanj oštećenja bubrega koji traje dulje od 3 mjeseca.

RIFLE kriterije modificirala je 2007. godine Svjetska nefrološka radna grupa, engl. Acute Kidney Injury Network (AKIN), predstavivši visoko osjetljiviju definiciju i klasifikaciju AOB. Prema AKIN kriterijima postoje tri stupnja AOB obzirom na vrijednost serumskog kreatinina kroz 2 dana i veličinu diureze te ta tri stupnja zapravo mijenjaju kriterije težine iz RIFLE klasifikacije, dok su kriteriji kliničkog ishoda ovdje izbačeni. Činjenica na kojoj se temelji AKIN sustav klasifikacije jest da i najmanji porast vrijednosti serumskog kreatinina može utjecati na krajnji ishod bolesnika. Primjerice, jedno je istraživanje pokazalo da je i porast koncentracije serumskog kreatinina od svega 1-24% nakon kardiološke operacije povezan s dvostruko većim rizikom razvoja kronične bubrežne bolesti (KBB) (Ishani i sur. 2011.).

Danas AOB definiramo prema objedinjenim RIFLE i AKIN kriterijima za što je zaslužna KDIGO (engl. Kidney Disease: Improving Global Outcomes) grupa. Prema tim smjernicama AOB definirana je kao porast vrijednosti serumskog kreatinina za  $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$  unutar 48 sati ili kao porast vrijednosti serumskog kreatinina za  $\geq 1.5$  puta u odnosu na bazalnu vrijednost do kojega je došlo unutar 7 dana ili kao diureza od  $0.5 \text{ ml/kg/h}$  tijekom posljednjih 6 sati.

3 stupnja AOB prema KDIGO klasifikaciji su:



- 1. stupanj: porast kreatinina za  $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$  ili za 1.5-1.9 x od bazalnih vrijednosti ILL diureza  $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$  u 6-12 h
- 2. stupanj: porast kreatinina za više od 2-2.9 x od ishodišnih vrijednosti ILL diureza  $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$  u  $\geq 12 \text{ h}$
- 3. stupanj: porast kreatinina za više od 3 x od ishodišnih vrijednosti ili kreatinin  $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$  ili započinjanje bubrežnog nadomjesnog liječenja ILL diureza  $< 0.3 \text{ ml/kg/h}$  u više od 24 h ili anurija koja traje  $\geq 12 \text{ h}$

## 2.2. Etiologija

Uzroci AOB mogu se podijeliti u 3 velike kategorije: predbubrežni, bubrežni i postbubrežni.

U najvećem broju slučajeva radi se o predbubrežnim uzrocima odgovornima za oko 55% AOB. Mehanizam nastanka takve ozljede jest smanjena perfuzija bubrega do koje dovode gubitak i sekvestracija volumena, niski efektivni volumen plazme i porast intraabdominalnog tlaka. Mogući uzroci su različiti, a kao najčešći navodi se sepsa. U jednom od nedavnih istraživanja u koje su bila uključena 992 pacijenta sa sepsom i septičnim šokom podijeljena u dvije skupine ovisno o razvoju AOB i s dodatnom podjelom skupine bolesnika s AOB na stadije, cilj je bio utvrditi incidenciju AOB i povezanost preživljenja s težinom bolesti. Rezultati su pokazali da se AOB razvila u 57.7% slučajeva i da je upravo u toj skupini bolesnika hospitalni mortalitet bio povišen, a preživljenje je značajno ovisilo o stadiju AOB (Suh i sur. 2013.).

U oko 40% slučajeva AOB radi se o bubrežnim uzrocima koji se opet mogu podijeliti na podtipove ovisno o dijelu bubrega koji je zahvaćen pa tako razlikujemo glomerularne, tubularne, vaskularne i intersticijske uzroke. Čak 60% bubrežnih uzroka AOB odnosi se na zahvaćanje tubula, tj. akutnu tubularnu nekrozu (ATN) koja može biti posljedica endogenih ili egzogenih supstanci koje potiču apoptozu odnosno nekrozu tubularnih stanica ili se može razviti nakon teže bubrežne hipoperfuzije.

Svega 5% slučajeva AOB posljedica je postbubrežnih faktora koji dovode do opstrukcije na razini mokraćnih puteva, a uključuju entitete poput urolitijaze,

hematoma uretera, ureteralnih tumora ili tumora u abdomenu koji svojim pritiskom na urotrakt uzrokuju opstrukciju, kao i bolesti mokraćnog mjehura ili prostate i mnoge druge.

## 2.3. Patogeneza

AOB rijetko nastupi izolirano u kritično bolesnih pacijenata i uglavnom je povezana s disfunkcijom drugih organskih sustava te je kao takva multifaktorske etiologije. Obzirom da se kod takvih pacijenata rijetko rade biopsije bubrežnog tkiva, naše znanje o patogenezi potječe uglavnom od istraživanja na animalnim modelima. Problem takvih istraživanja jest nedostatak informacija o najčešćim tipovima AOB kod ljudi, naročito o sepsi kao uzroku nastanka. Iako nedostatne u direktnom istraživanju patogeneze, studije o sepsom uzrokovanoj AOB u ljudi predlažu značajnu povezanost AOB sa zatajenjem drugih organskih sustava i činjenicu da su i sepsa kao i AOB povezane s citokinskom aktivacijom, a da bi upala i s njom povezane molekule mogle biti ključni faktor u nastajanju AOB, tj. disfunkcije bubrežnih stanica. Stanice ozlijeđenog tkiva otpuštaju molekule koje mogu potaknuti upalni odgovor udaljenih organa i aktivaciju upalnih stanica poput onih dendritičkih ili limfocita T funkcionirajući kao signalne molekule. Prestankom ozljede tkiva i ovisno o njenoj težini, preživjele tubularne epitelne stanice sposobne su regenerirati i rediferencirati se u zrele intrinzične stanice ukoliko se radilo o lakšem obliku AOB (Murugan & Kellum, 2011.).

### 2.3.1. Mogućnost prelaska u KBB

Jedan od mehanizama mogućeg prelaska AOB u KBB je vaskularno razrjeđivanje dokazano studijama koje su pokazale 30-50% smanjenje peritubularne kapilarne gustoće unutarnje pruge vanjske medule posljedično ishemijsko-reperfuzijskoj ozljedi (Basile i sur. 2001.). Ovaj gubitak vaskularnosti vodi prema tubulointersticijskoj hipoksiji i konačno tubularnoj atrofiji i intersticijskoj fibrozi.

Dokazano je također da je oporavak od AOB karakteriziran proliferacijom tubularnih epitelnih stanica. Međutim, kod težeg oblika AOB raste broj tih stanica zadržanih u G2/M fazi staničnog ciklusa, a upravo to kočenje staničnog ciklusa povezano je s povišenom produkcijom profibrotičkih citokina poput TGF $\beta$ -1 (engl. Transforming Growth Factor  $\beta$ -1) i faktora rasta vezivnog tkiva što može voditi fibrozaciji tkiva i nastanku KBB (Yang i sur. 2010.).

Na modelima unilateralne i bilateralne bubrežne ishemije dokazana je mogućnost citoprotektivnih mehanizama pokrenutih akutnom uremijom koji u nekim slučajevima sprječavaju prelazak AOB u KBB. Jedna od studija u kojima se gledao utjecaj bilateralne ishemije bubrega na ishod u narednih 40 tjedana provedena je na eksperimentalnom modelu štakora 2001. godine. Utvrđeno je smanjenje glomerularne filtracije (GF) odmah nakon izazivanja ozljede bubrega u razini od gotovo 80%. Međutim, uslijedio je oporavak funkcije bubrega i nakon 40 tjedana praćenja zabilježeno je svega 10% smanjenje GF. Uvidom u histološke modele pronađena je intersticijska fibroza, visoka razina ekspresije TGF- $\beta$  i smanjenje peritubularne kapilarne gustoće što bi govorilo u prilog razvoja trajne ozljede bubrega, ali s klinički normalnom funkcijom (Basile i sur. 2001.).

U drugoj su studiji pratili razvoj bubrežne bolesti izazivajući AOB ubrizgavanjem hipertonične otopine glicerola štakorima i potičući na taj način razvoj rabdomiolize i mioglobinurije. Nakon 6 mjeseci ovakvog postupanja, pri čemu su injekcije davane na tjednoj bazi, utvrđeno je smanjenje GF za trećinu početne vrijednosti pri čemu treba uzeti u obzir da kaheksija koja je ovdje izazvana i sama po sebi uzrokuje smanjenje razine GF. Uz to, nije nađeno smanjenje mase renalnog parenhima, a razvila se samo minimalna proteinurija. Moguće objašnjenje ovog relativno dobrog ishoda jesu upravo citoprotektivni mehanizmi pokrenuti AOB (Nath i sur. 2000.).

Poznavajući činjenicu da unilateralna ishemija bubrega može dovesti do teške i progresivne bubrežne ozljede, skupina istraživača odlučila je testirati hipotezu prema kojoj unilateralna ishemija, ali ne i bilateralna, izaziva progresivnu bolest bubrega. Koristeći se modelom miševa, izazivali su unilateralnu ishemiju bubrega u trajanju od 30 minuta kod skupine miševa s normalnom funkcijom drugog bubrega i kod skupine u kojoj su izazvali azotemiju kontralateralnom ishemijom bubrega. Kao glavni zaključak svojeg istraživanja ovi su znanstvenici naveli zapažanje da što je

veća duljina trajanja kontralateralne bubrežne ishemije, i samim time viša početna azotemija, manja je ozljeda bubrega zahvaćenog unilateralnom ishemijom, tj. AOB (Zager i sur. 2011.).

Odgovor na pitanje zašto u ovim istraživanjima kod unilateralne ozljede dolazi do progresije bubrežne bolesti, a kod bilateralne ne mogao bi ležati upravo u uremiji. Ovo stanje prisutno je kod bilateralne ishemije i dovodi do supresije proinflamatornih i profibrotičkih citokina, a potiče aktivaciju citoprotektivnih proteina poput IL-10 (interleukin-10) i HO-1 (hem oksigenaza-1) (Zager i sur. 2009.).

## 2.4. Dijagnoza

Današnji standard u laboratorijskoj dijagnostici AOB jest mjerenje serumskog kreatinina koji se pokazao relativno nepouzdanim indikatorom, nedovoljno osjetljivim i specifičnim. Da bi vrijednosti serumskog kreatinina porasle potrebno je smanjenje razine GF od barem 30% što upućuje na ranije započetu ozljedu bubrega. Također, nakon akutnog smanjenja razine GF postoji odgoda od nekoliko dana koliko je potrebno serumskom kreatininu da poraste, a vrijedi i obratno, tj. nakon njenog oporavka pad serumskog kreatinina nastupa s odgodom (Slocum i sur. 2012.). Osim toga, na nepouzdanost metode upućuju i podaci da se vrijednosti kreatinina razlikuju među pojedincima ovisno o spolu, dobi, mišićnoj masi i metabolizmu, tjelesnoj masi te statusu uhranjenosti i hidracije. Dakle, iako se radi o relativno jeftinoj metodi i uporabi molekule koja je kemijski stabilna i stoga pogodna za kliničku rutinu, zbog prethodno nabrojenih nedostataka potrebno je razmotriti nove biomarkere u čija se istraživanja posljednjih godina ulažu veliki trud i sredstva.

### 2.4.1. Biomarkeri akutne ozljede bubrega

Idealan biomarker trebao bi po svojim karakteristikama biti neinvazivan, lako mjerljiv, pouzdan, visoko osjetljiv i specifičan za AOB te služiti kao prediktor težine i oporavka, tj. tijeka bolesti i kao takav nažalost ne postoji. Do sada je proučavano više

od 20 različitih biomarkera AOB među kojima se kao najznačajniji spominju NGAL (engl. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin), cistatin C, KIM-1 (engl. Kidney Injury Molecule-1), IL-18 (Interleukin-18) kao i mnogi drugi. Ranijim postavljanjem dijagnoze i započinjanjem terapije zahvaljujući brzom porastu njihove koncentracije unutar nekoliko sati od ozljede bubrega, u usporedbi s danima koji su potrebni da poraste serumska koncentracija kreatinina, mogao bi se značajno poboljšati ishod i smanjiti mortalitet od AOB. Jedna multicentrična prospektivna kohortna studija imala je za cilj utvrditi dijagnostičku i prognostičku vrijednost urinarnih biomarkera za AOB. Mjerene su razine 5 različitih biomarkera kod prijema u jedinice hitne medicine kod 1635 bolesnika. Rezultati su pokazali povišene vrijednosti svih biomarkera kod AOB, a NGAL i KIM-1 imali su najveću prediktivnu vrijednost složenog ishoda bolesti poput potrebe za dijalizom ili smrti (Nickolas i sur. 2012.). U recentnim se studijama navodi i novi pojam subkliničke AOB koja se javlja kod otprilike 19.2% bolesnika, a koju karakteriziraju povišene vrijednosti biomarkera, naročito NGAL-a, bez porasta serumske vrijednosti kreatinina potrebne za dijagnozu AOB prema današnjim kriterijima. Subklinička AOB povezuje se s lošim kliničkim ishodom, tj. većom potrebom za bubrežnom nadomjesnom terapijom, produljenom hospitalizacijom i višom smrtnošću (Ronco i sur. 2012.).

#### 2.4.1.1. NGAL

Jedan od najčešće korištenih i najpopularnijih biomarkera u kliničkim istraživanjima je NGAL. Radi se o glikoproteinu od 25 kilodaltona (kDa) iz obitelji lipokalina poznatom i pod nazivom lipokalin 2, a kojega je moguće mjeriti u uzorcima pune krvi, seruma, plazme i urina. Njegova ekspresija prisutna je u različitim tkivima poput tkiva pluća, želuca, debelog crijeva i bubrega (Cowland & Borregaard, 1997.). Istraživanje provedeno na eksperimentalnom modelu miševa 2011. godine pokazalo je mogućnost detekcije AOB temeljem mjerenja ekspresije NGAL glasničke ribonukleinske kiseline (mRNA) u bubrezima i samog NGAL proteina otpuštenog u urin već 3 sata nakon ozljede. Istovremeno, produkcija NGAL-a utvrđena je u distalnim zavijenim kanalićima i sabirnim kanalima bubrega, a njegova reapsorpcija u proksimalnim tubulima (Paragas i sur. 2011.). Da je upravo ozljeda glomerula, tj. proksimalnih tubula odgovorna za nalaz NGAL-a u urinu posljedično AOB dokazalo

je istraživanje na životinjskom modelu dijabetičke nefropatije (Kuwabara i sur. 2009.). Osim u AOB, vrijednosti NGAL-a u urinu mogu biti povišene i u raznim drugim kliničkim stanjima pa ih tako nalazimo u slučaju sistemske upale i sepsa što je pokazalo i istraživanje provedeno na 83 bolesnika s AOB od kojih je polovica kao uzrok imala sepsu i gdje su prosječne koncentracije NGAL-a u plazmi i urinu bile više upravo u toj skupini (Bagshaw i sur. 2010.). Može se reći da je NGAL osjetljiviji i specifičniji biomarker u slučajevima homogenih pacijenata s jednom akutnom bolešću i predvidljivim razvojem AOB (primjerice kod davanja intravenskog kontrasta), dok su te karakteristike puno manje kada se radi o multifaktorskim uzrocima. Upravo to je pokazao rezultat jednog sustavnog pregleda literature u koji su bili uključeni rezultati 11 studija s ukupno 2875 bolesnika iz jedinica intenzivne skrbi, tj. bolesnika s izrazitom heterogenošću. 7 od tih studija proučavalo je prediktivnu vrijednost urinarnog, a njih 6 plazmatskog NGAL-a za AOB. Ovisno o dizajnu pojedine studije, rezultati su varirali od potpune beskorisnosti NGAL-a pa do njegova velikog značaja kao markera AOB (Hjortrup i sur. 2013.). NGAL nam osim navedenog može poslužiti i kao prediktor težine AOB na što je između ostalih ukazalo i istraživanje kontrastom inducirane AOB u bolesnika s KBB podvrgnutih elektivnim koronarnim zahvatima (Tasanarong i sur. 2013.). Povišena razina NGAL-a utvrđena je i u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom i KBB 3. stadija, a koji su nekad u prošlosti imali AOB čime se može povezati mehanizam perzistentne bubrežne ozljede nakon AOB i eventualno predvidjeti razvoj kasnije KBB (Prkačin i sur. 2013.).

#### 2.4.1.2. Cistatin C

Cistatin C inhibitor je cisteinske proteaze, a sintetiziraju ga sve stanice s jezgrom. Nakon filtracije u glomerulu u potpunosti se reapsorbira u proksimalnim bubrežnim tubulima, dok njegova sekrecija nije prisutna. Radi se o proteinu niske molekularne težine čija razina u krvi nije značajno povezana s dobi, spolom, rasom, niti mišićnom masom i koji je dobar za procjenu GF, naročito kahektičnih pacijenata. Prospektivne studije pokazuju da porast ovog proteina prethodi porastu serumskog kreatinina za 1 do 2 dana. Međutim, njegovu uporabu u kliničkoj praksi limitiraju cijena analize, kao i faktori poput disfunkcije štitne žlijezde, pretilosti, uporabe

kortikosteroida i upale koji mogu utjecati na njegovu serumsku vrijednost (Peres i sur. 2013.).

#### 2.4.1.3. KIM-1

Transmembranski glikoprotein KIM-1 ne nalazimo u normalnom bubrežnom tkivu, niti u urinu, ali se eksprimira u visokoj razini u dediferenciranim stanicama epitela proksimalnih tubula nakon ishemične i nefrotoksične AOB kada raste razina njegove mRNA kao i samog proteina kojeg nalazimo u apikalnoj membrani ovih stanica. U pacijenata s ATN-om ovaj se glikoprotein može detektirati u urinu i služiti kao biomarker ozljede proksimalnih tubula bubrega. Njegovu povezanost s lošijim kliničkim ishodima poput smrti i potrebe za dijalizom pokazalo je istraživanje na kohorti od 201 bolesnika hospitaliziranog pod dijagnozom AOB (Peres i sur. 2013.).

#### 2.4.1.4. Interleukin-18

Proupalni citokin IL-18 normalno je eksprimiran u stanicama distalnih zavijenih kanalića i sabirnih kanala zdravog bubrega. Istraživanja pokazuju da je razina ovog citokina u urinu značajno povećana u slučaju ATN i stoga ima visoku osjetljivost i specifičnost za ovu dijagnozu kada može služiti kao biomarker ozljede proksimalnih tubula. Kao i većina drugih biomarkera i ovaj postiže povišene vrijednosti prije serumskog kreatinina i to u prosjeku 24 h ranije. Rane koncentracije IL-18 u urinu koreliraju s težinom AOB kao i s mortalitetom. Kako se radi o proupalnom citokinu, njegove vrijednosti mogu biti povišene i u drugim patofiziološkim stanjima kao što su upalni artritis, upalna bolest crijeva, sistemski lupus, psorijaza, multipla skleroza i hepatitis što ograničava njegovu osjetljivost i specifičnost u dijagnostici AOB (Peres i sur. 2013.).

## 2.5. Liječenje

Nakon što se razvije AOB liječenje je primarno suportivno. Tri su cilja u liječenju bolesnika s AOB. Prvi od njih odnosi se na liječenje bolesti povezane s AOB, drugi na smanjenje daljnjeg oštećenja bubrega, a treći na liječenje komplikacija.

Takve bolesnike potrebno je hospitalizirati i u prvome redu osigurati im adekvatnu bubrežnu perfuziju održavajući hemodinamsku stabilnost i izbjegavajući hipovolemiju. Ukoliko postoji potreba za nadoknadom tekućine, izotonična otopina ima prednost pred hipertoničnom, a ciljna vrijednost srednjeg arterijskog tlaka od 65 mmHg u nekim će slučajevima konstantne hipotenzije zahtijevati i primjenu vazopresora (Brochard i sur. 2010.). Dopamin se povezuje sa slabijim ishodima nakon AOB te se stoga više ne preporučuje (Friedrich i sur. 2005.). Ukoliko postoji potreba za optimizacijom srčane funkcije mogu se upotrijebiti inotropni lijekovi ili oni koji će imati utjecaja na smanjenje preloada ili afterloada. Pozornost je svakako potrebno posvetiti nalazu elektrolita i korigirati svaku neravnotežu, npr. hiperkalemiju ili metaboličku acidozu. Postoji li preopterećenje tekućinom, moguće je primijeniti diuretike Henleove petlje intravenski (iv.) u bolusu ili kontinuirano u infuziji, međutim kako ti lijekovi ne pospješuju morbiditet, mortalitet, niti bubrežni ishod ne trebaju se koristiti u prevenciji i liječenju AOB bez volumnog opterećenja (Ho & Sheridan, 2006.). Svi lijekovi s potencijalno nefrotoksičnim djelovanjem trebali bi biti ukinuti ako je to moguće pa se tako primjerice pacijentu s dijabetesom više ne bi trebao davati metformin. Isto tako, doze svih lijekova koji se izlučuju putem bubrega potrebno je prilagoditi nižem stupnju bubrežne funkcije, a korištenje kontrastnih metoda dijagnostike izbjegavati. Ostalu suportivnu terapiju poput antibiotika, održavanja adekvatnog nutritivnog statusa, kontrole glikemije ili liječenja anemije potrebno je pružati prema standardnim protokolima.

Ukoliko konzervativnim pristupom u terapiji nije moguće kontrolirati metaboličke posljedice AOB, potrebno je pristupiti metodi bubrežne nadomjesne terapije. Indikacije za navedenu metodu su: anurija u trajanju od 6 sati, teška oligurija (diureza < 200 mL u 12 sati), hiperkalemija (koncentracija kalija > 6.5 mmol/L), teška metabolička acidoza (pH < 7.2 unatoč normalnom ili niskom parcijalnom tlaku ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi), volumno preopterećenje, azotemija



(koncentracija ureje > 30 mmol/L ili kreatinina > 300  $\mu$ mol/L) i kliničke komplikacije uremije (npr. perikarditis, encefalopatija ili neuropatija) (Bellomo i sur. 2012.). Postoje dva oblika bubrežne nadomjesne terapije, kontinuirana i intermitentna, međutim istraživanja nisu pokazala značajniju prednost pojedine od njih u odnosu na onu drugu (Demirjian & Paganini, 2011.).

## 2.6. Prognoza

Nakon epizode AOB moguća su četiri različita ishoda (Okusa i sur. 2009.):

- Potpun oporavak bubrežne funkcije
- Nepotpun oporavak bubrežne funkcije i razvoj KBB
- Egzacerbacija prethodno postojeće KBB i ubrzana progresija prema zadnjem stadiju bubrežne bolesti
- Bez oporavka funkcije bubrega s progresijom prema zadnjem stadiju bubrežne bolesti

Prije se smatralo da osobe koje se oporave nakon epizode AOB imaju dobar konačan ishod, međutim u zadnje vrijeme raste zabrinutost oko mogućnosti da to možda ipak nije tako i da ti pojedinci imaju povišen rizik loših dugoročnih ishoda poput razvoja KBB, uključujući i zadnji stadij, daljnjih epizoda AOB, ali i povišen rizik preuranjene smrti. U idućim će odlomcima biti navedene neke od studija koje upućuju na moguću povezanost AOB i KBB.

## 3. Povezanost AOB i KBB

### 3.1. Povezanost AOB i KBB u odraslih

U zadnjih nekoliko godina objavljeno je niz epidemioloških studija koje su pokazale jaku povezanost AOB i razvoja KBB.

Rezultati Istraživanja provedenog u SAD-u, a objavljenog 2009. godine pokazali su 6.5 puta veću vjerojatnost razvoja završnog stadija bubrežne bolesti 2

godine nakon otpusta iz bolnice bolesnikas dijagnozom AOB u usporedbi s onima bez te dijagnoze. Kada su napravili stratifikaciju ovisno o prisutnosti već postojeće KBB, ta je vjerojatnost bila 13 puta veća kod onih s de novo AOB, a čak 41 puta veća u osoba s AOB i već postojećom KBB uspoređujući s bolesnicima koji u podlozi nisu imali bolest bubrega (Ishani i sur. 2009.).

Iste godine provedena je i retrospektivna studija u Sjevernoj Kaliforniji u koju su bila uključena 343 bolesnika koji su preživjeli epizodu AOB s potrebom dijalize, a koji su ostali neovisni o tom postupku barem 30 dana nakon otpusta. Kontrolnu skupinu činilo je 3430 bolesnika bez dijagnoze AOB. Rezultat je pokazao 28 puta veći rizik razvoja KBB (stadija 4 ili 5) tri mjeseca nakon epizode AOB, dok se nakon toga perioda rizik izjednačio s onim bolesnika bez AOB (Lo i sur. 2009.).

Prateći incidenciju završnog stadija bubrežne bolesti 10 godina nakon epizode AOB i uspoređujući je s incidencijom u skupini bolesnika koji takvo stanje nisu razvili, skupina istraživača u Kanadi također je pokazala povezanost AOB s negativnim ishodom funkcije bubrega. Kod bolesnika s epizodom AOB i potrebom dijalize, a koji su kao i u prethodnom istraživanju barem 30 dana od otpusta bili bez nje, stopa incidencije iznosila je 2.63 slučaja na 100 osoba-godina, u usporedbi s brojkom od 0.91 na 100 osoba-godina u kontrolnoj skupini bez AOB (Wald i sur. 2009.).

Ista je skupina kasnije provela istraživanje uspoređujući bolesnike s epizodom AOB, ali ovaj puta one bez potrebe za dijalizom, s bolesnicima bez AOB i objavila rezultat stope incidencije od 1.8 na 100 osoba-godina u prvoj i 0.7 na 100 osoba-godina u drugoj grupi bolesnika (Wald i sur. 2012.).

Da je AOB povezana s većim rizikom razvoja KBB i smanjenim preživljenjem pokazalo je i istraživanje dugoročne funkcije bubrega u pacijenata bez KBB hospitaliziranih zbog AOB, a u kojem se njihov ishod uspoređivao s pacijentima koji nisu imali dokaza bubrežne bolesti, a bili su hospitalizirani zbog infarkta miokarda ili pneumonije (Amdur i sur. 2009.).

Ishod same AOB varira ovisno o njenoj težini i drugim čimbenicima pa se tako neki bolesnici u potpunosti oporave, dok drugi razviju KBB i prijeđu u završni stadij bubrežne bolesti. Upravo se pitanjem tih čimbenika o kojima ovisi ishod bavilo istraživanje koje se nadovezalo na prethodno navedeno. Rezultati su pokazali kako su starija dob, niska razina serumskog albumina, dijagnoza dijabetesa i težina AOB

(prema RIFLE kriterijima ili prema srednjim vrijednostima serumskog kreatinina) snažni prediktori slabog dugoročnog bubrežnog ishoda, a da su bolesnici kojima je kod epizode AOB potrebna dijaliza i nakon toga se oporave pod izuzetno visokim rizikom progresije bolesti (Chawla i sur. 2011.).

Jedan sustavni pregled literature novijeg datuma pokazao je da je postojeća KBB kod bolesnika povezana s dvostrukim porastom smrtnosti i četverostrukim do peterostrukim porastom rizika razvoja završnog stadija bubrežne bolesti u usporedbi s bolesnicima koji su razvili AOB bez KBB u podlozi (Sawhney i sur. 2015.).

Skupina autora 2012. je godine provela sustavni pregled literature i metaanalizu na temu KBB nakon AOB koja je obuhvatila 13 različitih kohortnih studija. Dobivena je ukupna stopa incidencije KBB od 25.8 na 100 osoba-godina i zadnjeg stadija bubrežne bolesti od 8.6 na 100 osoba-godina. Bolesnici s AOB prema ovim su rezultatima bili pod većim rizikom razvoja KBB (OR 8.8), završnog stadija bubrežne bolesti (OR 3.1) i smrtnosti (OR 2.0), ali i kardiovaskularnih bolesti te kongestivnog zatajenja srca u usporedbi s onima bez AOB, što AOB čini nezavisnim čimbenikom rizika za navedena stanja (Coca i sur. 2012.).

Studija koja nije bila uključena u navedenu metaanalizu imala je za cilj istražiti rizik smrti i de novo KBB u bolesnika s epizodom AOB koji ranije nisu imali bubrežnu bolest, a koji su se nakon te epizode potpuno oporavili unutar 90 dana, tj. postigli razinu GF od barem 90% početne. Rezultat je pokazao da je rizik razvoja KBB nakon perioda praćenja od 6 godina 1.9 puta veći, dok je rizik smrti 1.5 puta veći u usporedbi s bolesnicima bez AOB i KBB u medicinskoj dokumentaciji (Bucaloiu i sur. 2012.).

Proučavajući rizik razvoja stadija 4 KBB i smrtnosti kao posljedice AOB na uzorku od 3679 bolesnika oboljelih od dijabetesa, autori sljedećeg istraživanja pokazali su da kod oboljelih od AOB postoji značajno povišen rizik navedenih pojava. Tako je rizik razvoja stadija 4 KBB kod onih s AOB bio 3.6 puta veći nego rizik kod bolesnika bez, a svaka je iduća epizoda AOB (do njih ukupno 3) bila povezana s dvostrukim porastom rizika (Thakar i sur. 2011.).

Jedna retrospektivna kohortna studija koja je obuhvatila 3809 bolesnika hospitaliziranih u određenom vremenskom periodu imala je za cilj vidjeti je li potpun oporavak nakon jedne epizode AOB povezan sa smrtnošću i razvojem stadija 3

KBBu daljnjem periodu. Rezultati studije pokazali su da omjer rizika za razvoj stadija 3 KBB iznosi 5.93 u skupini pacijenata s AOB, dok za smrtnost on iznosi 1.46 u usporedbi s bolesnicima koji nisu razvili AOB (Jones i sur. 2012.).

Danska nacionalna kohortna studija objavljena 2013. godine proučavala je petogodišnji rizik razvoja završnog stadija bubrežne bolesti među bolesnicima liječenima u jedinicama intenzivne njege koji su preživjeli AOB s potrebom dijalize. Omjer rizika razvoja završnog stadija bubrežne bolesti do 180 dana od prijema u jedinice intenzivne njege kod pacijenata s AOB i potrebom dijalize i ostalih bolesnika iz JIL-a iznosio je 105.6, dok je isti taj omjer za razdoblje od 181. dana do 5 godina iznosio 6.2 što je dovelo do zaključka da je AOB s potrebom dijalize važan čimbenik rizika za razvoj završnog stadija bubrežne bolesti do 5 godina nakon prijema u JIL (Gammelager i sur. 2013.).

Švedska multicentrična kohortna studija objavljena 2015. godine provedena je s ciljem uvida u moguće ishode nakon AOB u kritično bolesnih osoba. Kao primarni ishod gledala se ukupna smrtnost, dok su sekundarni bili incidencija KBB i završnog stadija bubrežne bolesti. Rezultati su pokazali da bolesnici s AOB imaju višu smrtnost u usporedbi s onima bez nje nakon godinu dana (48.4% prema 24.6%) kao i nakon 5 godina (61.8% prema 39.1%). KBB bila je značajno češća nakon godinu dana u bolesnika koji su preživjeli AOB u usporedbi s kontrolom (6% prema 0.44%), a isto je tako i incidencija završnog stadija bubrežne bolesti bila viša u toj skupini bolesnika i nakon 1 godine (2% prema 0.08%) kao i nakon 5 godina praćenja (3.9% prema 0.3%) (Stigare i sur. 2015.).

Iako sve ove studije pokazuju sličan rezultat, tj. jaku povezanost između AOB i razvoja KBB, one nisu u mogućnosti izvesti etiološku povezanost između ovih entiteta. Osim što KBB može biti u podlozi AOB, razni čimbenici poput hipertenzije, dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti smatraju se čimbenicima rizika za oba ova stanja. Multivarijantne statističke analize omogućuju prilagodbu rezultata prema navedenim čimbenicima, no i dalje ostaje vjerojatnost faktora zabune koje nije moguće isključiti. Stoga ostaje mogućnost da AOB nije medijator prelaska u KBB, već samo marker težine drugih etioloških faktora koji se nalaze u podlozi. Da usprkos navedenom ipak postoji povezanost između AOB i KBB dokazao je autor članka objavljenog 2012. godine u kojem je prikazao kako je svih 9 kriterija uzročno-

posljedične povezanosti, a koje smatramo relevantnima u dokazivanju takve veze, zadovoljeno u promatranom slučaju (Hsu, 2012.).

### 3.2. Povezanost AOB i KBB u djece

Dok kod odraslih postoje razni prije navedeni čimbenici rizika koji su isti i za AOB i za KBB, kod djece njih generalno ne nalazimo u podlozi razvoja AOB. Upravo zato se ovdje ishod i razvoj KBB može s većom vjerojatnošću pripisati AOB.

U jednom je istraživanju longitudinalno praćeno 174 djece s dijagnozom AOB iz tercijarnog centra. Tijekom petogodišnjeg praćenja 35 djece (21.1%) je umrlo, a njih 16 (9.2%) razvilo je zadnji stadij bubrežne bolesti. 29 preživjele djece, među koje nisu ulazila djeca iz skupine koja je razvila zadnji stadij bolesti bubrega, prošlo je funkcionalno testiranje bubrežne funkcije gdje je nađeno da njih 17 (58.6%) ima znakove kronične ozljede bubrega: 6 je bilo hipertenzivno, 8 ih je imalo albuminuriju, 9 hiperfiltraciju, a 4 reduciranu GF. Pošto je samo mali broj preživjelih prošao evaluaciju bubrežne funkcije, rezultate je ovdje potrebno interpretirati s oprezom (Askenazi i sur. 2006.).

Drugo se istraživanje bavilo praćenjem djece koja su razvila hemolitičko-uremički sindrom (HUS) i posljedično tome AOB. Od 28 djece koja su razvila ovaj sindrom, njih 19 praćeno je kroz idućih 5 godina. Relativni rizik razvoja albuminurije kod ove je djece iznosio 6.0 u usporedbi s nezahvaćenom skupinom. Iako nije nađena razlika u serumskom kreatininu između ove dvije skupine, razina serumskog cistatina C bila je veća, a GF procijenjena prema cistatinu C manja u skupini djece koja su imala HUS što dovodi do zaključka da je AOB kao posljedica HUS-a povezana s rezidualnom ozljedom bubrega (Garg i sur. 2008.).

Sustavni pregled literature i metaanaliza novijeg datuma rađeni su s ciljem određivanja kumulativne stope incidencije smrtnosti, proteinurije, hipertenzije i smanjenja razine GF nakon jedne epizode AOB. Uključeni su rezultati 10 kohortnih studija, od ukupno 346 bolesnika, o dugoročnim ishodima AOB u djece. Kumulativna stopa incidencije za proteinuriju iznosila je 3.1, za hipertenziju 1.4, za razinu  $GF < 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ona je iznosila 6.3, za razinu  $GF < 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> 0.8, za završni

stadij bubrežne bolesti 0.9, dok je za smrtnost na 100 osoba-godina bila 3.7. Rezultati su pokazali da je AOB povezana s visokim rizikom dugoročnih bubrežnih posljedica u djece (Greenberg i sur. 2014.).

## 4. Zaključak

Porastom incidencije AOB zadnjih je desetak godina porastao i interes za ovaj klinički entitet. Nove smjernice donijele su konačnu definiciju i klasifikaciju tog kompleksnog sindroma u koji ulaze stanja od samo minimalnih promjena funkcije bubrega pa sve do zadnjeg stadija bubrežne bolesti i potrebe za nadomjesnom terapijom. Time su doprinijele kvalitetnijim istraživanjima s boljom mogućnošću usporedbe među pojedincima od njih. Eksperimentalni modeli pružili su uvid u patogenezu same bolesti i donijeli nove spoznaje o mogućim mehanizmima u podlozi razvoja AOB, ali i njenog prelaska u KBB. Zajedno s otkrićem novih biomarkera bubrežne funkcije otvorili su put razvoju novog pristupa u dijagnostici i liječenju koje se do sada temeljilo isključivo na suportivnim mjerama. Upravo zahvaljujući pronalasku tih biomarkera uveden je u literaturu i novi pojam subkliničke ozljede bubrega čije bi se loše posljedice mogle spriječiti njihovim mjerenjem te temeljem tih nalaza ranijim pristupom terapiji. Brojne su epidemiološke studije ukazale na jaku povezanost AOB i posljedičnog razvoja KBB, međutim nijedna od njih nije mogla utvrditi točnu uzročno-posljedičnu povezanost. Razlog su tome brojni čimbenici rizika u podlozi AOB, a koji su također i nezavisni čimbenici rizika razvoja KBB. Dokazom da pitanje povezanosti AOB i KBB zadovoljava svih 9 kriterija uzročno-posljedične povezanosti utvrđeno je da takva veza ipak postoji. Ono što je sigurno jest da brojnost tih studija o postojanju njihove povezanosti ukazuje na potrebu stavljanja naglaska na prevenciju same AOB, a samim time i umanjenje kratkoročnog mortaliteta i morbiditeta, ali i dugoročnih posljedica po funkciju bubrega. Potrebne su daljnje studije o dugoročnim ishodima AOB, tj. razvoju KBB, zadnjeg stadija bubrežne bolesti i preuranjenog mortaliteta kako bi spoznaje o toj temi porasle, a samim time pružile odgovarajuću ranu dijagnostiku i pravovremeno terapijsko zbrinjavanje.

## Zahvale

Zahvaljujem prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, prim. dr. med. na povjerenju, stručnom vodstvu, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem roditeljima koji su mi bili najveća podrška tijekom studija i bez čijeg truda i pomoći moj uspjeh ne bi bio moguć. Vama posvećujem ovaj diplomski rad.

Veliko hvala i ostatku obitelji, posebno teti, na strpljenju, savjetima i podršci.

Posebna zahvala ide mojim kolegicama Sari i Ani koje su sa mnom dijelile sretno, ali i one najteže trenutke, koje su me uvijek bodrile i uz koje je studiranje bilo puno lakše.

## Literatura

1. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE (2009) Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int* 76:1089-1097.
2. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL (2006) 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int* 69:184-189.
3. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M (2010) Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus nonseptic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Medicine* 36(3):452-461.
4. Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL (2001) Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol* 281:887-899.
5. Batista Peres LA, Dantas da Cunha A, Schafer AJ, Da Silva AL, Gaspar AD, Scarpari DF, Barazetti Ferrari Alves J, Girelli Neto R, De Oliveira TFT (2013) Biomarkers of acute kidney injury. *J Bras Nefrol* 35(3):229-236.
6. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C (2012) Acute kidney injury. *Lancet* 380:756-766.
7. Brochard L, Abroug F, Brenner M (2010) Prevention and management of acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 181(10):1128-1155.
8. Bucaloiu ID, Kirchner HL; Norfolk ER, Hartle JE Perkins RM (2012) Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int* 81:477-485.
9. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE (2011) The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int* 79:1361-1369.
10. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR (2012) Chronic Kidney Disease after Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Int* 81(5):442-448.



11. Cowland JB, Borregaard N (1997) Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 45(1):17-23.
12. Demirjian SC, Paganini EP (2011) Renal replacement therapy for acute renal injury: we need better therapy. *Contrib Nephrol* 174:242-251.
13. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J (2005) Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 142(7):510-524.
14. Gammelager H, Christiansen CF, Johansen MB, Tonnesen E, Jespersen B, Sorensen HT (2013) Five-year risk of end-stage renal disease among intensive care patients surviving dialysis-requiring acute kidney injury: a nationwide cohort study. *Crit Care* 17:145.
15. Garg AX, Salvadori M, Okell JM, Thiessen-Philbrook HR, Suri RS, Filler G, Moist L, Matsell D, Clark WF (2008) Albuminuria and estimated GFR 5 years after *Escherichia coli* O157 hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney Dis* 51:435-444.
16. Greenberg JH, Coca S, Parikh CR (2014) Long-term risk of chronic kidney disease and mortality in children after acute kidney injury: a systematic review. *BMC Nephrology* 15:184.
17. Hjortrup PB, Haase N, Wetterslev M, Perner A (2013) Predictive value of neutrophilgelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. *Critical Care* 17:211.
18. Ho KM, Sheridan DJ (2006) Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 333(7565):420.
19. Hsu CY (2012) Yes, AKI Truly Leads to CKD. *J Am Soc Nephrol* 23:967-969.
20. Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu CY (2013) Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol* 24:37-42.
21. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, Collins AJ (2009) Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 20:223-228.
22. Ishani A, Nelson D, Clothier B, Schult T, Nugent S, Greer N, Slinin Y, Ensrud KE (2011) The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease and death. *Arch Intern Med* 171:226-233.

23. Jones J, Holmen J, De Graauw J, Jovanovich A, Thornton S, Chonchol M (2013) Association of Complete Recovery From Acute Kidney Injury With Incident CKD Stage 3 and All-Cause Mortality. *Am J Kidney Dis* 60(3):402-408.
24. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury: Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int* 2:8-12.
25. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M (2009) urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int* 75(3):285-294.
26. Lewington A, Cerda J, Mehta RL. (2013) Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int* 84:457-467.
27. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordonez JD, Hsu CY (2009) Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 76:893-899.
28. Murugan R, Kellum JA (2011) Acute kidney injury: what's the prognosis?. *Nat Rev Nephrol* 7(4):209-217.
29. Nath KA, Croatt AJ, Haggard JJ, Grande JP (2000) Renal response to repetitive exposure to heme proteins: chronic injury induced by an acute insult. *Kidney Int* 57:2423-2433.
30. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, Elger A, Maarouf O, Sola-Del Valle DA, O'Rourke M, Sherman E, Lee P, Geara A, Imus P, Guddati A, Polland A, Rahman W, Elitok S, Malik N, Giglio J, El-Sayegh S, Devarajan P, Hebbar S, Saggi SJ, Hahn B, Kettritz R, Luft FC, Barasch J (2012) Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 59(3):246-255.
31. Okusa MD, Chertow GM, Portilla D (2009) The nexus of acute kidney injury, chronic kidney disease, and World Kidney Day. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:520-522.
32. Paragas N, Qiu A, Zhang Q (2011) The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med* 17(2):216-222.
33. Prkacin I, Ozvald I, Cavric G, Balenovic D, Bulum T, Flegar-Mestric Z (2013) Importance of Urinary NGAL, Serum Creatinine Standardization and

Estimated Glomerular Filtration Rate in Resistant Hypertension. *Coll. Antropol.* 37 (3): 821-825.

34. Rimes-Stigare C, Frumento P, Bottai M, Martensson J, Martling CR, Walther SM, Karlstrom G, Bell M (2015) Evolution of chronic renal impairment and long-term mortality after de novo acute kidney injury in the critically ill; a Swedish multi-centre cohort study. *Crit Care* 19:221.
35. Ronco C, Kellum JA, Haase M (2012) Subclinical AKI is still AKI. *Crit Care* 16:313
36. Sawhney S, Mitchell M, Marks A, Fluck N, Black C (2015) Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ Open* 4: e006497. doi:10.1136/bmjopen-2014-006497
37. Slocum JL, Heung M, Pennathur S (2012) Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine. *Transl Res* 159:277-289.
38. Suh SH, Kim CS, Choi JS, Bae EH, Ma SK, Kim SW (2013) Acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: risk factors and clinical outcomes. *Yonsei Med J* 54(4):965-972.
39. Tasanarong A, Hutayanon P, Piyayotai D (2013) Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin predicts the severity of contrast-induced acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing elective coronary procedures. *BMC Nephrology* 14:270.
40. Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J, Leonard AC (2011) Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:2567-2572.
41. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, Ray JG (2009) Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 302:1179-1185.
42. Wald R, Quinn RR, Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Garg AX, Harel Z, Hladunewich MA, Luo J, Mamdani M, Perl J, Ray JG (2012) Risk of chronic dialysis and death following acute kidney injury. *Am J Med* 125:585-593.
43. Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, Shah JV, Bonventre JV (2010) Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med* 16:535-543.

44. Zager RA (2009) Uremia induces proximal tubular cytoresistance and heme-oxygenase-1 expression in the absence of acute kidney injury. *Am J Physiol* 296:362-368.
45. Zager RA, Johnson AC, Becker K (2011) Acute unilateral ischemic renal injury induces progressive renal inflammation, lipid accumulation, histone modification, and end stage kidney disease. *Am J Physiol* 301:1334-1345.

# Životopis

## OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: Lana Šambula

Datum rođenja: 14.2.1992.

Mjesto rođenja: Koprivnica, Republika Hrvatska

## OBRAZOVANJE

2010.-2016. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Republika Hrvatska

2006.-2010. Gimnazija „Fran Galović“ Koprivnica, Republika Hrvatska

1998.-2006. Osnovna škola „Braća Radić“ Koprivnica, Republika Hrvatska

## IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI

2012.-2016. Sudjelovanje u radu udruge CroMSIC

2014. Pohađanje ljetne škole hitne medicine u Dubrovniku

2014. Položen ispit ILS (Immediate Life Support) i dobiven certifikat Europskog društva za reanimaciju (ERC)

## NAGRADE I PRIZNANJA

2012. Primljena Dekanova nagrada za najboljeg studenta druge godine Medicinskog fakulteta u Zagrebu

2010.-2016. Primljene stipendije grada Koprivnice za nadarene studente

## VJEŠTINE

Strani jezici: aktivno služenje engleskim jezikom u govoru i pismu

Informatika: OS Windows, MS Office, Internet

## OSTALO

Područje interesa: interna medicina

Hobi: čitanje knjiga, rolanje

Vozačka dozvola: B kategorija

Bračno stanje: neudana